

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ: СОВРЕМЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Т.Л. Виноградова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

Контакты: Татьяна Леонидовна Виноградова profyin@yandex.ru

В статье дана характеристика современных особенностей течения инфекционного эндокардита. Обсуждаются нерешенные вопросы классификации заболевания и медикаментозной терапии. Четко определены показания к хирургическому лечению эндокардита.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, бактериальный эндокардит, лечение эндокардита

INFECTIVE ENDOCARDITIS: MODERN COURSE

T.L. Vinogradova

Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

The paper presents the characteristic features of the modern course of infective endocarditis. Unresolved questions of classification of disease and drug therapy are discussed. Clearly defined indications for surgical treatment of endocarditis.

Key words: infective endocarditis, bacterial endocarditis, treatment of endocarditis

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) в течение последних 30 лет становится все более значимой проблемой кардиологии. Это происходит по следующим причинам:

- констатируется рост заболеваемости ИЭ, причем даже в экономически благополучных странах. В США и странах Западной Европы заболеваемость ИЭ колеблется от 25 до 93 на 1 млн населения [1];
- несмотря на обилие новых бактерицидных средств и широко используемого хирургического лечения, летальность остается высокой — от 18 до 36 % [2, 3] по разным источникам;
- осуществление ранней диагностики ИЭ, особенно подострого, проблематично даже с применением ультразвуковых методов, в том числе чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) [4];
- нет существенного прогресса в разработке патогенеза болезни, вследствие чего предлагаемая патогенетическая терапия в основном находится на стадии дискуссии, а ее практическое применение является клиническим экспериментом.

Перечисление проблем современного учения об ИЭ можно продолжать. Остановимся более подробно на особенностях течения ИЭ и спорных вопросах, возникающих в литературе последних десятилетий, посвященной номенклатуре, патогенезу, классификации, клинической картине и лечению ИЭ.

Начиная с 60-х годов XX в. в литературе по ИЭ наиболее «модной» тематикой являлось положение об изменении течения ИЭ по сравнению как с классическими описаниями начала века, так и с наступлением антибактериальной эры. Часто цитировалось высказывание [5]: «если бы современный терапевт руководствовался классическими признаками болезни, то вряд ли он вообще смог бы классифицировать ИЭ». В дальнейшем приводились разные причины так называемого изменения течения эндокардита: растущее многообразие микрофлоры, изменение возрастной структуры заболевания, возрастание частоты встречаемости нозокомиальных эндокардитов, изменение частоты развития первичного ИЭ и фоновых заболеваний (в основном речь шла о снижении частоты возникновения ревматических пороков сердца как заболевания — предшественника ИЭ). Эти и другие причины отражены во многих работах.

На кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава ИЭ как научная тематика разрабатывается с начала 60-х годов прошлого века, хотя интерес к этой проблеме обозначился значительно раньше. Научные интересы Э.М. Гельштейна и А.И. Нестерова — ревматизм, ревматические пороки сердца — неизбежно сопрягались и с проблематикой эндокардита, преимущественно подострого и вторичного. А.И. Нестеров был убежден в существовании патогенетических связей

ревматизма и ИЭ. Обширный опыт кафедры, наряду с журнальными публикациями [6, 7], монографией [4], обобщен в материалах докторских и кандидатских диссертаций, посвященных клиническим признакам, диагностике, лечению и вопросам патогенеза ИЭ. С позиций этого опыта в данной статье сделана попытка дать характеристику современному течению ИЭ и обсудить спорные вопросы, приведенные в начале нашей публикации.

Вопросы номенклатуры

Исторически (хронологически) наименование обсуждаемого заболевания менялось: *Endocarditis septica lenta*, злокачественный эндокардит, затяжной септический эндокардит, бактериальный эндокардит. Наконец (но не впервые) была разработана единая международная номенклатура и классификация (ВОЗ, 1975) — ИЭ, острый и подострый, развившийся на фоне заболевания-предшественника или без такового. С нашей точки зрения, деление ИЭ на острый и подострый по предлагаемому ВОЗ временному признаку (≤ 2 и > 2 мес) не вполне соответствует положению вещей.

Острый ИЭ — патогенетически сепсис с первичной локализацией инфекции на клапанном аппарате, значительно реже — париетально. Представления об иной последовательности событий, т.е. сначала сепсис и затем, вторично — поражение клапанов сердца, как правило, вступают в противоречие с реальным течением острого ИЭ. Острый ИЭ действительно манифестирует яркими септическими клиническими проявлениями, но уже на 5–7-й день от начала заболевания клинически и по данным ЭхоКГ выявляется не только собственно эндокардит, но и грубые деструктивные изменения одного или нескольких клапанов сердца, требующие проведения немедленной хирургической коррекции. Крайне редко в наших наблюдениях встречались случаи урологического, гинекологического сепсиса, когда клапанная патология развивалась через несколько недель от начала септических проявлений (осложнений). Таким образом, острый ИЭ обычно не может продолжаться до 2 мес: или больной бывает своевременно прооперирован (протезирование), или он погибает при явлениях прогрессирующей сердечной недостаточности (СН) даже при условии хорошего контроля над инфекцией. Более того, подострый ИЭ, продолжающийся 1,5–2 мес, несмотря на энергичное лечение, также является показанием к протезированию клапанов. В этом случае речь не всегда идет о тяжелой СН, но клапан удаляется как очаг инфекции, поддерживающий септицемию (потому что подострый ИЭ патогенетически не сепсис, а клапанная инфекция + септицемия). Следовательно, острый ИЭ протекает как клапанная инфекция с клинической картиной и патогенезом сепсиса, а подострый — это клапанная инфекция (вальвулит,

эндокардит) с персистирующей септицемией. При подостром ИЭ практически не наблюдается септицемии и других типичных проявлений сепсиса. Достаточно отметить, что тип температурной кривой принципиально различается — гектический или монотонно высокий при остром ИЭ и неправильный, хаотичный — при подостром.

Отдельно в вопросах номенклатуры стоят термины «затяжной» и «хронический» ИЭ. Термин «затяжной ИЭ» в наше время употребляется редко [8] — обычно в значении маломанифестного подострого течения эндокардита. С учетом клинических примеров авторы считают целесообразным говорить о затяжном ИЭ при наличии «стертой» клинической симптоматики, которая обуславливает позднюю диагностику, но в то же время характеризуется умеренной деструкцией клапанов, сравнительно маловирулентной флорой и т.д. Второй вариант затяжного ИЭ носит не столь доброкачественный характер и развивается у больных с длительно существующими пороками сердца, хронической СН (ХСН) высокого класса, полиорганной недостаточностью, общей дистрофией и иммунодепрессией. Подобные варианты течения, безусловно, встречаются в структуре ИЭ, но, по нашему мнению, не требуют выделения в особые формы эндокардита, а представляют собой клинко-патогенетические формы подострого ИЭ.

Здесь же целесообразно остановиться на предложении термина «быстро прогрессирующий ИЭ». Данное определение, так же как и термин «затяжной ИЭ», не кажется удачным, поскольку не имеет под собой четкой патогенетической базы, тем более что наряду с ним предлагается исчислять относительно благоприятный ИЭ годами, что уже вплотную приближается к хроническому течению ИЭ, которое не известно в мировой литературе. В то же время этот вариант течения ИЭ с середины 80-х годов XX в. неоднократно описывается сотрудниками Новосибирского НИИ патологии кровообращения Минздравсоцразвития России. Негативная оценка данной концепции была дана на уровне экспертов РАМН и, надо надеяться, в дальнейшем это не станет поводом для дискуссий.

Изменившееся течение ИЭ

Естественно, что с началом применения антибиотиков появилась возможность контролировать инфекцию и добиваться бактериологического излечения ИЭ. В связи с этим далеко не у всех больных, в отличие от доантибактериальной эры, разворачивается вся полиморфная клиническая картина эндокардита. Так называемые периферические симптомы (Либмана—Лукина, Ослера) наблюдаются у 10–15%, а не у 75% пациентов. Реже диагностируются гломерулонефрит и другие экстракардиальные признаки ИЭ [9]. С другой стороны, морфологически, при аутопсиях частота выявления гломерулонефрита по-прежнему высока

(до 80 % — по данным В.В. Серова). Лихорадка, быстрые темпы формирования порока в зависимости от остроты течения присутствуют у всех больных с ИЭ, за исключением пациентов с почечной недостаточностью и терминальной стадией ХСН. Достаточно обратиться к наиболее популярным в настоящее время критериям диагноза ИЭ — критериям Duke (2005), а также к более ранним критериям, предложенным Van Rein [10], чтобы убедиться: никакого принципиального изменения клинической картины ИЭ за последние 100 лет не произошло. Предложенные нами в 1992 г. критерии диагноза подострого ИЭ также содержат классические признаки и симптомокомплексы ИЭ (лихорадка, шум в сердце, спленомегалия, периферические васкулиты, тромбоэмболии, экстракардиальные синдромы), наиболее значимым из которых является гломерулонефрит.

Диагноз ИЭ складывается из перечисленных выше, вполне традиционных признаков, подтверждаемых ультразвуковыми методами — от М-ЭхоКГ до доплер- и чреспищеводной ЭхоКГ. Реальные диагностические трудности возникают не вследствие изменившейся картины ИЭ, а при «масках» эндокардита [11] (неврологической, гематологической и пр.), а также при сочетании ИЭ с опухолями, лимфомами, миеломной болезнью и другими парапротеинозами.

Что же послужило поводом для появления суждений об изменении клинической картины эндокардита? Во-первых, возникновение новых форм болезни, таких как ИЭ у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на гемодиализе, ИЭ оперированного сердца, в основном протеза. Значительно увеличилась частота развития нозокомиальных ИЭ вследствие широкого применения внутривенных вливаний, катетеризаций вен, расширения объема диагностических эндоскопий и т.д. Во-вторых, появление таких прижизненных диагнозов, как пролапс митрального клапана (ПМК), кардиомиопатия (КМП), кальциноз клапанов и фиброзных колец, верифицируемых с помощью методов ультразвуковой диагностики. Сейчас трудно судить о том, какие диагнозы раньше ставились больным с гипертрофической КМП при возникновении лихорадки. Далеко не все случаи смерти, особенно в старческом возрасте, были верифицированы. В связи с этим одна из основных причин возрастания частоты встречаемости ИЭ — совершенствование диагностики благодаря широкому применению ультразвуковых методов в России начиная с 70-х годов. В-третьих, изменение структуры ИЭ. Средний возраст заболевших пациентов приблизился к 55 годам и старше [12]. В экономически благополучных странах это связывают с увеличением продолжительности жизни, в России данный фактор обсуждению не подлежит. Тем не менее и в России, в частности за последние 20 лет (по нашим данным), доля больных с ИЭ в возрас-

те старше 50 лет составила 65 %. Имеются основания предполагать, что в наших наблюдениях имел значение другой, также отмечаемый в литературе фактор — увеличение случаев первичного ИЭ.

Действительно, для развития первичного ИЭ у пациентов старших возрастных групп теоретически существует больше предпосылок: инволютивные изменения в клапанных структурах, меньшая состоятельность иммунитета, неблагоприятная реология с формированием тромботических наложений на клапанах и пристеночном эндокарде.

Таким образом, основными факторами, которые могут рассматриваться как современные признаки ИЭ по сравнению с доантибиотической эрой, при том что собственно клиническая картина заболевания, так же как и его лабораторные симптомы, не претерпели принципиальных изменений, считаются следующие:

- возраст;
- частота развития первичного эндокардита;
- особые формы (нозокомиальный эндокардит, эндокардит наркоманов);
- совершенствование методов диагностики;
- появление среди заболеваний — предшественников вторичного ИЭ ПМК и КМП;
- растущее разнообразие флоры — выделение, наряду с лидерами — зеленым стрептококком и золотистым стафилококком, группы грамотрицательных микроорганизмов, характерных возбудителей ИЭ (НАСЕК);
- выделение «масок» ИЭ;
- высокая (до 5 % случаев) частота возникновения протезных эндокардитов.

Возвращаясь к вопросу классифицирования ИЭ, можно констатировать отсутствие, кроме классификаций ВОЗ и МКБ, единой, общеупотребляемой классификации. В отечественной литературе на протяжении длительного времени в научных и практических целях использовалась классификация А.А. Демина [13, 14]. В наших публикациях мы обсуждали ее спорные пункты. Так, понятия активного ИЭ и степени этой активности, предложенные 30 лет назад, не отражают клинической картины эндокардита, поскольку он не является хроническим заболеванием. Другое дело — употребление понятия активности в хирургической практике: оперируется больной эндокардитом или пациент, ранее перенесший его и имеющий порок сердца. Существенно изменились и представления об иммунном статусе больных ИЭ — выделять в наше время так называемую иммунологическую стадию болезни неправомерно.

На сегодняшний день выделены особые формы ИЭ: протеза, наркоманов, нозокомиальный, у пациентов старческого возраста, у больных, находящихся на программном гемодиализе. В соответствии с классификацией, предложенной в рекомендациях

Европейского общества кардиологов (2009), в зависимости от локализации и наличия внутрисердечных имплантированных устройств заболевание подразделяется на ИЭ естественных клапанов левых отделов сердца, протезированных клапанов левых отделов сердца (ранний и поздний ИЭ), правых отделов сердца и внутрисердечных постоянных водителей ритма или кардиовертеров-дефибрилляторов [15]. Такое деление предполагает и особенности клинической картины, прогноза и тактики лечения при обозначенных формах ИЭ.

Согласно классификациям, предлагаемым отечественными и зарубежными авторами [7], ИЭ подразделяют на острый и подострый, первичный и вторичный (в зависимости от наличия или отсутствия заболевания-предшественника). Рекомендуются указывать этиологию ИЭ (стрептококковый, грибковый и др.), наличие или отсутствие внесердечных симптомов (нефрит, васкулит, миокардит, серозит) и осложнений (недостаточность кровообращения, тромбоэмболии). Особые формы заболевания не всегда должны находить отражение в диагнозе (например, ИЭ у больных старческого возраста). Важным моментом является трактовка понятия «рецидив» ИЭ. Общеизвестен тот факт, что так называемый ранний (развивающийся в ближайшие 2–3 мес после кажущегося выздоровления) рецидив — это продолжение неизлеченного ИЭ, в связи с чем надобность в слове «рецидив» вообще отпадает. Что касается повторных эпизодов ИЭ, возникших через 1 год или позже, то поскольку ИЭ — не хроническое заболевание, речь идет о новом ИЭ, с другим возбудителем, развившемся на фоне порока сердца. Применительно к ИЭ говорить о рецидивах неверно, однако широкое распространение термина заставляет мириться с его существованием без внесения в классификацию и формулировку клинического диагноза.

Перечисленные выше так называемые особые формы ИЭ могут отличаться по механизмам развития болезни, но не клинической картиной. Известные критерии ИЭ у больных старческого возраста [16] не являются критериями диагноза эндокардита у стариков, а представляют перечисление состояний, симптомов, синдромов, которые у данного контингента больных могут служить проявлением ИЭ, т.е. направить диагностический поиск, например, при прогрессирующей дисциркуляторной энцефалопатии или немотивированно возникшей недостаточности кровообращения. В большинстве же случаев, по нашим наблюдениям, ИЭ, развившийся после 70 лет, имеет обычные характерные признаки эндокардита, преимущественно подострого течения, с худшим, чем у пациентов молодого возраста, прогнозом. Теоретически легко отнести большинство случаев старческого ИЭ к вторичным формам болезни, так как часто имеющаяся кальцинирующая болезнь сердца

(наличие других, ранее не диагностированных пороков сердца в этом возрасте менее вероятно) создает предпосылки для установления диагноза вторичного ИЭ. Неправомочно, ссылаясь на возможные инволютивные изменения клапанного аппарата, предполагать вторичный характер процесса без верификации заболевания-предшественника.

Отношение к классификации (но больше к диагнозу и дифференциальному диагнозу) имеет возможное сочетание ИЭ с заболеванием сравнимой тяжести, характеризующимся сходной симптоматикой. Любая онкологическая патология, сопровождающаяся лихорадкой, анемией, потерей массы тела, может потребовать как дифференциации с ИЭ, так и, по результатам обследования, констатации наличия 2 диагнозов. По нашим наблюдениям, чаще всего подобная ситуация возникает при дифференцировании лимфом без периферических лимфатических узлов с малоинформативными данными ЭхоКГ у больных старше 60 лет. На ранних этапах диагностики помогает простое правило (основанное на эмпирических наблюдениях): больные с лимфопролиферативными процессами обычно плохо себя чувствуют на высоте лихорадки, при ее медикаментозном или спонтанном снижении самочувствие их вполне удовлетворительное, пациенты активны, к ним возвращается аппетит (естественно, речь не идет о терминальной стадии болезни).

В последние годы в литературе [17, 18] обсуждаются соотношение и патогенетические взаимосвязи неинфекционного тромбэндокардита с последующим инфицированием и развитием ИЭ и так называемого неинфекционного эндокардита у больных с антифосфолипидным синдромом (АФС). Показано, что у пациентов с АФС возможно формирование пороков сердца, однако, с другой стороны, при ИЭ в 10–15 % случаев выявляется АФС, который мог послужить фоном для возникновения инфицированных тромбоцитарных наложений на клапанах сердца.

Сведения о частоте и характере изменений клапанного аппарата у больных с первичным АФС противоречивы. Частота развития тромбоцитарных наложений на створках клапанов (чаще митрального) составляет 30–38 % случаев, а формирование порока сердца — 5–45 % [19, 20]. Можно предположить, что тромбоциновая матрица у пациентов с АФС предрасполагает к возникновению инфекционной инвазии в случаях бактериемии. С другой стороны, важно дифференцировать истинные микробные вегетации и псевдовегетации при АФС.

Новое звучание приобрела и ранее казавшаяся решенной задача, имеющая отношение к патогенезу и патогенетической терапии ИЭ. Появилось довольно большое число работ [21, 22], посвященных нарушениям в системе гемостаза и развитию тромбеморрагического синдрома у больных ИЭ. Уста-

новлено существование при ИЭ триггерных механизмов для активации системы гомеостаза, но роль этих нарушений в происхождении тромбгеморрагических осложнений ИЭ не определена настолько, чтобы рекомендовать методы коррекции указанных нарушений. На практике это означает, что при остром ИЭ достаточно часто появляются клинические и лабораторные признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). При подостром ИЭ, несмотря на диагностируемые у части пациентов лабораторные признаки гиперкоагуляции, клинические симптомы ДВС редки, а существующий тромбгеморрагический синдром может иметь различное происхождение, например васкулит (капиллярит). Мы считаем, что назначение больным с ИЭ прямых антикоагулянтов нежелательно даже при таких показаниях, как тромбоэмболии, поскольку частота развития ишемических инсультов при подобном лечении возрастает до 20 %. Диагноз хронического ДВС-синдрома, описываемый в работах цитированных выше авторов, базируется преимущественно на лабораторных данных, которые не всегда могут полноценно характеризовать состояние гемостаза при отсутствии клинической картины, что с учетом риска развития осложнений в настоящее время исключает возможность применения прямых антикоагулянтов при подостром ИЭ.

Необходимо также остановиться на представлении об ИЭ как о системном заболевании. Системность патогенетических процессов при сепсисе обсуждается в связи с понятием «системное воспаление — септический каскад», вполне переносимом на случаи острого ИЭ. Однако и при подостром течении эндокардита имеются синдромы полиорганной патологии: стимуляция медиаторов воспаления и «другая» системность — иммунокомплексная патология с развитием системных и локализованных васкулитов, а также серозитов, гломерулонефрита, миокардита. Означает ли сказанное выше, что имеются предпосылки к осуществлению направленной иммунокоррекции у больных с ИЭ? Есть рекомендации по применению антисыворотки к эндотоксинам, и разрабатывается стратегия нейтрализации биологического эффекта цитокинов с использованием моноклональных антител к интерлейкинам и др. В клинической практике успешно применяют препараты иммуноглобулинов (пентогам, октагам). Использование глюкокортикостероидов при полиорганной симптоматике ИЭ (короткими курсами в малых дозах) возможно, но необязательно. По нашему опыту, применение иммуностимуляторов (де-

карис, интерферон) нецелесообразно; теоретически оправданно, но на практике не влияет на течение ИЭ использование тимозина, Т-активина. Любые попытки иммуномодуляции возможны только при динамическом исследовании иммунного статуса пациента.

В настоящее время в лечении ИЭ наблюдается нежелательная тенденция расширенной трактовки показаний к хирургическому лечению, протезированию пораженных клапанов. Значительно проще, пролечив больного 10–14 дней, направить его на консультацию к кардиохирургу, тем более что в зарубежной литературе встречаются рекомендации по раннему протезированию клапанов у больных с ИЭ [23, 24]. При этом риск развития протезного эндокардита и риск проведения самой операции на фоне текущего воспалительного процесса не учитываются.

По нашему мнению, в рекомендациях Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (2003) четко разграничены показания и противопоказания к протезированию при ИЭ, и именно на них следует ориентироваться.

Показания к протезированию ИЭ:

- тяжелая недостаточность кровообращения вследствие деструкции клапана;
- острый ИЭ;
- гнойные внутрисердечные осложнения;
- отсутствие контроля над инфекцией в течение 1–1,5 мес;
- эндокардит протеза;
- грибковый эндокардит;
- рецидивирующие тромбоэмболии при крупных подвижных вегетациях на ЭхоКГ.

Основой лечения подострого ИЭ остается длительная антибактериальная терапия бактерицидными антибиотиками, так как ИЭ в первую очередь — инфекционный воспалительный процесс на клапанах сердца, а все системные или внесердечные синдромы имеют для прогноза болезни второстепенное значение, хотя создание в будущем обоснованной патогенетической терапии эндокардита позволит изменить к лучшему прогноз этого тяжелого заболевания.

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что, по нашим наблюдениям, подострый вариант ИЭ может считаться самостоятельной нозологической формой с собственными критериями диагностики и прогнозом. Острый эндокардит, протекающий как сепсис и включающий поражение клапанов сердца, — возможно, только один из вариантов течения сепсиса.

1. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002.
2. Pelletier L.L. Jr., Petersdorf R.G. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963–72. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:287.
3. Поляков В.П., Николаевский Е.Н., Хубулава Г.Г. и др. Инфекционный эндокардит (современное состояние проблемы): монография. Самара, 2006.
4. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит. М.: Оверлей, 2007.
5. Weinstein L. Infective endocarditis. In: Braunwald E. *Heart disease*. Philadelphia, 1980; p. 2060–192.
6. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Опыт наблюдения больных инфекционным эндокардитом в течение 1965–2005 гг. *Терапевтический архив* 2006;78(4):61–4.
7. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. О трудностях диагностики инфекционного эндокардита современного течения. *Терапевтический архив* 1996;68(8):21–4.
8. Теодори М.И. Затяжной септический эндокардит. М.: Медицина, 1965.
9. Lukes A.S., Bright D.K., Durack D. Diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7(1):1–8.
10. Bayer A.S. Diagnostic criteria for identifying cases of endocarditis – revision the DUKE criteria. *Clin Infect Dis* 1996;23(2):303–4.
11. Таранова М.В., Белокриничина О.А., Мухин Н.А. «Маски» подострого инфекционного эндокардита. *Терапевтический архив* 1999;1:47–50.
12. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л., Чипигина Н.С. Инфекционный эндокардит пожилого и старческого возраста. *Клиническая геронтология* 2004;10(9):11–3.
13. Демин А.А., Демин Ал.А. Бактериальные эндокардиты. М., 1978.
14. Демин А.А., Дробышева В.П. Ведение больных инфекционным эндокардитом. *Кардиология* 2003;81(2):8–15.
15. Habib G., Hoen B., Tornos P., et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369–413.
16. Gants N. Geriatric endocarditis: avoiding the trend toward mismanagement. *Geriatrics* 1991;46:66–8.
17. Asopa S., Patel A., Khan O.A., et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:696–701.
18. Otto C.M. Nonbacterial thrombotic endocarditis. *Valvular heart disease*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999; p. 445–50.
19. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004.
20. Brenner B., Blumenfeld Z., Markiewicz W., Reisner S.A. Cardiac involvement in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(4):931–6.
21. Виноградова Т.Л., Чипигина Н.С., Озерский К.С. и др. Тромбозомболические осложнения при подостром инфекционном эндокардите. *Вестник РГМУ* 2005;(8):48–54.
22. Демин А.А., Дробышева В.П., Мильго А.С. и др. Инфекционный эндокардит: дезагреганты в лечении нарушений гемостаза. *Клиническая фармакология и терапия* 1995;(1):51–2.
23. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита. СПб.: Наука, 1995.
24. Wolff M., Witchitz S., Chastang C., et al. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995;108:688–94.